

PERBANDINGAN MODEL DAN PROFIL PELEPASAN OBAT SUKAR LARUT DARI MATRIKS BERBASIS *NATURAL-GUM* PADA SEDIAAN TABLET LEPAS LAMBATAhmad Ainurofiq¹, Syaiful Choiri²¹Jurusan Farmasi, Fakultas MIPA, Universitas Sebelas Maret
Jl. Ir. Sutami 36A, Surakarta 57126²Jurusan Farmasi, Fakultas Farmasi, Universitas Setia Budi
Jl. Let. Jen. Sutoyo, Mojosongo, Surakarta 57127
Email: rofiq_uns@yahoo.co.id (Ahmad Ainurofiq)**ABSTRAK**

Berbagai polimer alam telah digunakan sebagai kontrol pelepasan obat dalam sediaan lepas lambat. Karagenan, pektin, dan glukomanan berpotensi sebagai matriks untuk mengontrol pelepasan obat. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui dan membandingkan pola dan metode pelepasan obat dari matriks berbasis *natural-gum* (karagenan, pektin dan glukomanan) dengan berbagai model kinetika pelepasan obat pada tablet lepas lambat teofilin. Teofilin digunakan sebagai model obat dan tablet dibuat dengan metode granulasi basah. Matriks yang digunakan adalah pektin, karagenan, dan glukomanan dengan konsentrasi 20%, 30%, dan 40%. Pemeriksaan mutu fisik dilakukan pada granul dan tablet. Pelepasan obat dilakukan dengan alat tipe II USP dengan putaran 75 rpm, medium dapar fosfat pH 4,5 selama 6 jam. Hasil dibandingkan secara statistik dengan ANOVA taraf kepercayaan 95%, model *dependent* dan model *independent*. Hasil menunjukkan bahwa peningkatan konsentrasi matriks glukomanan dan pektin menurunkan waktu alir dan peningkatan konsentrasi matriks menurunkan kompaktilitas. Matriks pektin dan karagenan menunjukkan pelepasan konstan. Kinetika pelepasan yang paling dominan mengikuti kinetika orde nol dengan koefisien determinasi paling tinggi dan perbedaan antara data yang teramati dan data prediksi yang rendah (AICc dan RMSE) dan mekanisme pelepasan dikontrol oleh erosi pada matriks.

Kata kunci: pektin, karagenan, glukomanan, pelepasan obat**ABSTRACT**

Various natural polymers had been used as a control drug release in sustained release dosage form. Carrageenan, pectin, and glucomannan were potential as a matrix to control the release of drugs. This study is aimed at determining and comparing the patterns and methods of drug release from matrix natural-gum based (carrageenan, pectin, and glucomannan) with different models of drug release kinetics in sustained release theophylline tablets. Theophylline was used as a drug model and tablets which was made by wet granulation method. The matrix used is pectin, carrageenan, and glucomannan with the concentration 20%, 30%, and 40%. Physical quality inspection was conducted on granules and tablets. Drug release was carried out with apparatus type II USP at 75 rpm rotation, medium phosphate buffer pH 4,5 for 6 hours. The results were statistically compared by ANOVA level of 95%, dependent model and independent model. The results showed that the increasing concentration of glucomannan and pectin matrix

decreased the flow time and increased concentrations of matrix lowers compatibility. Matrix of pectin and carrageenan showed a constant release. The most dominant release kinetics followed zero order kinetics with the highest determination coefficient and the difference between the observed data and the data predicted low (AICC and RMSE) and the release mechanism was controlled by the erosion of the matrix.

Key words: *pectin, carrageenan, glucomannan, drug release*

Pendahuluan

Sistem matriks polimer hidrofilik secara luas digunakan untuk sistem penghantaran terkontrol secara oral karena fleksibel untuk memperoleh profil disolusi yang dikehendaki, efektif secara biaya, dan dapat diterima. Kemampuan dari polimer matriks hidrofilik untuk menahan pelepasan dengan menjebak obat pada lapisan polimer yang mengembang ketika kontak dengan medium (Nokhodchi dkk., 2012). Telah banyak dikembangkan sediaan lepas lambat dengan matriks berbasis polimer hidrofilik atau polimer alam/*natural-gum based* (Shah dkk., 2009).

Karagenan merupakan polisakarida tersulfatasi yang diekstraksi dari alga merah dengan rantai polimer lurus yang terdiri dari unit (1→3)-*linked* β-D-galaktosa dan (1→4)-*linked* α-D-galaktosa) yang tersubstitusi dan termodifikasi tergantung pada sumber dan kondisi ekstraksi (Jana dkk., 2011). Karagenan berdasarkan posisi gugus sulfat dan ada atau tidaknya anhydrogalactose dibagi menjadi 3 yaitu λ-karagenan, ι-karagenan, dan κ-karagenan (Singh, 2009).

Pektin merupakan polisakarida karbohidrat dengan rantai linear (1→4)

linked α-D-asam galakturonat. Pembentukan gel dari pektin tergantung dari adanya gugus metoksi, pektin dengan kadar metoksi yang tinggi terjadi proses gelatinasi pada pH < 3,5 and pektin dengan kadar metoksi yang rendah membentuk gel dengan adanya ion kalsium (Sungdongjeon dkk., 2004). Glukomanan merupakan polisakarida dengan bobot molekul tinggi yang terdiri dari D-manosa dan D-glukosa, dapat membentuk gel dengan pemanasan atau suasana basa. Gel yang terbentuk dari konjak glukomanan potensial untuk mengontrol pelepasan obat.

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pola dan profil pelepasan obat sukar larut (teofilin) dari matriks berbasis *natural gum*/polimer alam dengan berbagai model kinetika untuk menggambarkan model pelepasan obat.

Metode Penelitian

Bahan

Teofilin (Shandong Pharm, China), pektin (Cargill, Jerman), karagenan (IPB, Indonesia), Glucomannan diekstraksi dari iles-iles (*Amorphophallus muelleri*), magnesium stearat (Bratachem, Indonesia), HCl p.a (Merck, Jerman),

KH_2PO_4 p.a (Merck, Jerman), NaOH p.a (Merck, Jerman), akuades.

Alat

Mesin tablet *single punch* (Korsch), *hardness tester* (Gouming YD-1), *dissolution tester* (Electrolab TD-08), spektrofotometer UV-Vis (Hitachi U-2900), *moisture analyzer balance* (Ohaus-MB23), oven (Mettler).

Jalannya Penelitian

Formula Tablet

Teofilin (obat sukar larut) digunakan sebagai model obat. Jumlah total komposisi setiap formula adalah 500 mg. Teofilin yang digunakan yaitu 40% (200 mg), menggunakan magnesium stearat 1% dari bobot total tablet sebagai lubrikan, dan laktosa sebagai bahan pengisi sampai bobot total tablet 500 mg. Jumlah matriks yang ditambahkan pada formula sesuai pada Tabel 1.

Tabel 1. Komposisi matriks dalam formula

Formula	Komposisi matriks (%)		
	Pektin	Karagenan	Glukomanan
F1	-	-	-
F2	20	-	-
F3	30	-	-
F4	40	-	-
F5	-	20	-
F6	-	30	-
F7	-	40	-
F8	-	-	20
F9	-	-	30
F10	-	-	40

Pembuatan Tablet

Pembuatan tablet menggunakan metode granulasi basah. Semua komponen dalam formula kecuali lubrikan dicampur dalam mixer selama 16 menit dengan kecepatan 25 rpm kemudian ditambahkan akuades pada campuran tersebut sampai diperoleh massa elastin yang siap digranul. Granul basah diayak dengan ayakan 16 mesh

dan dikeringkan dalam oven pada suhu 50 °C selama 3 Jam dan diseragamkan ukuran partikelnya dengan ayakan 18 mesh. Granul kering kemudian dicampur dengan lubrikan selama 4 menit dengan kecepatan 25 rpm. Granul dilakukan karakterisasi yaitu meliputi distribusi ukuran partikel menggunakan ayakan bertingkat, kelembaban, berat jenis ruah, dan berat jenis mampat. Massa

tablet dikarakterisasi kemampuan mengalir dan kemampuan dikempa dengan kedalaman *punch* atas 5.3 mm kedalaman *punch* bawah 8.15 mm. Tablet dikempa dengan bobot tablet 500 mg dan kekerasan tablet dikendalikan 10-12 kg.

Pelepasan Obat

Pelepasan obat ditentukan menggunakan alat uji disolusi *apparatus* II model USP dengan medium dapar fosfat pH 4.5 sebanyak 900 ml dan suhu dijaga pada 37 ± 0.05 °C dengan kecepatan putaran *paddle* 75 rpm selama 6 jam. Sampel diambil pada menit ke-15, 30, 45, 60, 90, 120, 180, 240, 300, dan 360 dan diganti dengan medium disolusi yang baru dengan jumlah yang sama. Semua sampel dianalisa secara langsung dengan alat spektrofotometer UV-Vis Hitachi U-2900 pada panjang gelombang 271 nm.

Analisa Hasil

Data pelepasan obat dibandingkan dengan ANOVA dengan taraf kepercayaan 95% dan diolah dengan *free open source software* KinetDS® (Mendyk dkk., 2012), kinetika pelepasan obat menggunakan model orde 0, orde 1, model Higuchi, model Hixson-Crowell, Weibull untuk mendiskripsikan pola pelepasan teofilin,

mekanisme pelepasan menggunakan nilai eksponensial difusi dari persamaan model Korsmeyer-Peppas.

Hasil dan Pembahasan

Hasil pemeriksaan sifat fisik massa tablet ditunjukkan pada Tabel 2. Granul menggunakan matriks pektin dan glukomanan menunjukkan bahwa meningkatkannya konsentrasi matriks menurunkan kemampuan mengalir granul, dan granul dengan matriks karagenan peningkatan konsentrasi matriks meningkatkan kemampuan mengalir granul. Peningkatan konsentrasi matriks yang digunakan menurunkan kompaktibilitas massa tablet. Penurunan dan peningkatan kemampuan mengalir secara langsung dipengaruhi oleh kelembaban, berat jenis ruah, dan berat jenis mampat, penurunan kompaktibilitas massa tablet dipengaruhi sifat deformasi elastis dari matriks yang digunakan. Granul mempunyai kemampuan mengalir yang baik jika untuk 100 gram granul tidak lebih dari 10 detik (Fudholi, 1983). Hasil pemeriksaan distribusi ukuran partikel, jumlah fine pada setiap formula kurang dari 10% dan ukuran partikel granul terdistribusi secara normal. Kemampuan mengalir yang bagus akan menghasilkan

sediaan yang seragam dengan pengisian yang konstan pada ruang kompresi. Kemampuan dikempa ditunjukkan dari nilai kekerasan yang dihasilkan pada uji

kompaktibilitas massa tablet, tablet dengan kompaktibilitas yang tinggi akan menghasilkan tablet yang keras dengan tekanan kompresi yang cukup.

Tabel 2. Sifat fisik massa tablet teofilin (rata-rata \pm SD)

Formula	Berat Jenis Ruah (g/ml)	Berat Jenis Mampat (g/ml)	Kandungan Lembab (%)	Waktu Alir (detik/100g)	Kompaktibilitias (kg)	Sudut Diam (°)
F1	0,546 \pm 0,01	0,642 \pm 0,01	0,30 \pm 0,00	5,78 \pm 0,25	9,47 \pm 0,32	24,71 \pm 0,71
F2	0,683 \pm 0,01	0,797 \pm 0,01	2,00 \pm 0,00	4,74 \pm 0,49	8,06 \pm 1,04	25,83 \pm 3,17
F3	0,597 \pm 0,02	0,697 \pm 0,01	2,50 \pm 0,17	4,64 \pm 0,52	5,49 \pm 0,80	25,19 \pm 0,76
F4	0,620 \pm 0,02	0,710 \pm 0,02	4,30 \pm 0,00	5,14 \pm 0,31	3,56 \pm 0,54	24,71 \pm 0,67
F5	0,503 \pm 0,01	0,560 \pm 0,00	1,83 \pm 0,24	6,66 \pm 0,08	11,41 \pm 1,02	26,94 \pm 0,98
F6	0,548 \pm 0,01	0,673 \pm 0,01	1,67 \pm 0,29	5,42 \pm 0,11	6,22 \pm 0,63	25,78 \pm 0,59
F7	0,528 \pm 0,00	0,646 \pm 0,01	2,30 \pm 0,35	4,40 \pm 0,26	8,11 \pm 0,56	27,28 \pm 0,52
F8	0,506 \pm 0,00	0,580 \pm 0,01	3,00 \pm 0,00	6,40 \pm 0,37	7,22 \pm 0,49	24,95 \pm 0,82
F9	0,500 \pm 0,00	0,572 \pm 0,01	4,40 \pm 0,17	6,10 \pm 0,81	3,58 \pm 0,26	25,96 \pm 0,77
F10	0,500 \pm 0,00	0,577 \pm 0,02	5,20 \pm 0,17	6,78 \pm 0,27	5,03 \pm 0,55	25,97 \pm 0,55

Tabel 3. Sifat fisik dan pelepasan tablet teofilin (rata-rata \pm SD)

Formula	Kekekeraan (kg)	Bobot Tablet (mg)	DE ₃₆₀ (%)	Laju Disolusi (mg/menit)
F1	4,52 \pm 0,28	510,1 \pm 5,95	83,96 \pm 4,73	1,033 \pm 0,100
F2	10,15 \pm 1,19	511 \pm 13,73	70,50 \pm 2,29	0,796 \pm 0,039
F3	10,21 \pm 0,23	510 \pm 12,14	66,32 \pm 5,64	0,781 \pm 0,086
F4	10,42 \pm 0,57	510 \pm 14,87	50,82 \pm 6,99	0,584 \pm 0,093
F5	11,46 \pm 0,78	519 \pm 11,12	51,51 \pm 6,27	0,599 \pm 0,106
F6	10,98 \pm 0,72	505 \pm 12,18	74,84 \pm 5,51	0,907 \pm 0,072
F7	10,44 \pm 0,98	508 \pm 6,00	85,57 \pm 1,04	2,318 \pm 0,035
F8	11,39 \pm 0,74	99,43 \pm 0,86	78,67 \pm 1,26	1,673 \pm 0,059
F9	11,32 \pm 0,78	98,58 \pm 1,14	82,74 \pm 1,24	2,191 \pm 0,075
F10	11,54 \pm 0,65	100,00 \pm 1,22	86,92 \pm 0,55	2,274 \pm 0,017

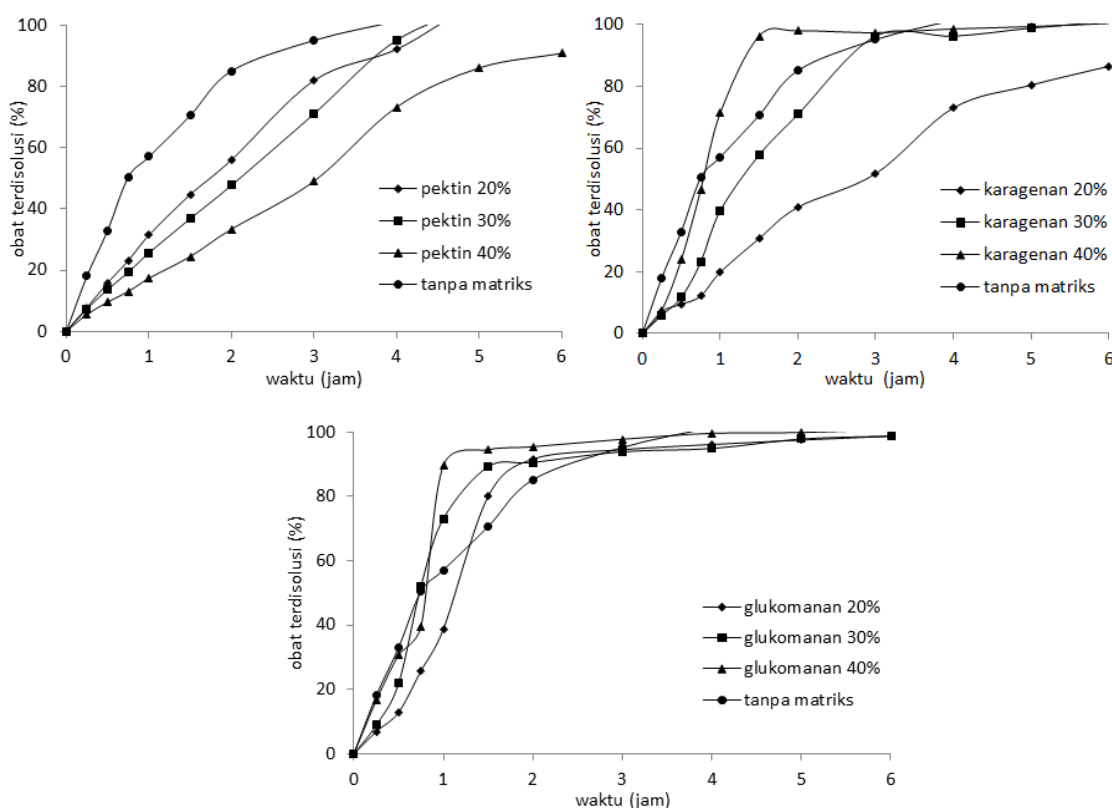
Bobot tablet yang dihasilkan pada rentang 490–525 mg, keragaman sediaan dari tablet telah memenuhi persyaratan Farmakope Indonesia IV kecuali dinyatakan lain keragaman sediaan dipenuhi tidak lebih dari 115% dan tidak kurang dari 85% dengan simpangan baku relative kurang dari 6%

(Depkes RI, 1995). Kekerasan tablet yang dikendalikan agar pelepasan obat tidak dipengaruhi oleh kekerasan tablet.

Gambar 1. menunjukkan pelepasan obat dari sediaan lepas lambat bermasis matriks *natural-gum* menggunakan teofilin sebagai model obat dengan kelarutan yang rendah.

Pelepasan obat menggunakan matriks karagenan, peningkatan matriks meningkatkan jumlah obat yang dilepaskan ditunjukkan dengan nilai DE_{360} , dan meningkatnya kecepatan pelepasan obat. Karagenan dengan konsentrasi 40% melepaskan obat lebih cepat dibandingkan tablet tanpa matriks, peningkatan konsentrasi matriks berpengaruh terhadap penyerapan air ke dalam tablet dan sifat mengembang kemudian tablet mengembang dengan cepat dan diikuti dengan erosi yang kuat karena rendahnya ikatan antar granul

(deformasi elastis) sehingga obat lepas secara cepat. Formula dengan matriks karagenan 20% dan 30% menunjukkan obat lepas secara lepas lambat dibandingkan tanpa matriks. Tablet dengan matriks karagenan 30% melepaskan semua obat selama 3 jam dan matriks karagenan 20% melepaskan obat selama 6 jam dengan pelepasan lepas lambat. Formula dengan matriks pektin menunjukkan pelepasan yang kosntan, peningkatan konsentrasi pektin dapat menurunkan kecepatan pelepasan obat.



Gambar 1. Profil pelepasan teofilin dari matriks berbasis *natural-gum*.

Glukomanan sebagai matriks tidak dapat mengendalikan pelepasan obat, kecepatan pelepasan obat lebih besar dari pada tablet tanpa matriks. Glukomanan sebagai matriks akan tetapi sifat mengembang dan menarik airnya menyebabkan tablet mengembang dengan cepat sehingga tekanan internal meningkat dan menyebabkan tablet hancur. Metode granulasi basah, kombinasi antara larutan pengikat dan matriks berkontribusi sebagai agent pembasah dan menurunkan tegangan

permukaan dari teofilin sehingga meningkatkan laju disolusi teofilin hasil menunjukkan terdapat perbedaan bermakna pada nilai DE_{360} dengan $F_{hitung} > F_{tabel}$ (F_{hitung} faktor matriks = 49,86, $n=9$; F_{hitung} faktor konsentrasi= 6,95, $n=12$) dengan uji t -LSD nilai DE_{360} tablet matriks glukomanan tidak berbeda dengan tablet tanpa matriks dan laju pelepasan obat (F_{hitung} faktor matriks= 463,99, $n=9$; F_{hitung} faktor konsentrasi matriks= 136,52, $n=12$).

Tabel 4. Model dan kinetika pelepasan teofilin dari sediaan lepas lambat

Model	Statistik	F2	F3	F4	F5	F6
orde 0	r^2	0,959	0,984	0,987	0,974	0,816
	RMSE	6,52	4,20	3,56	4,62	15,42
	AIC_c	57,53	49,60	52,40	57,63	81,74
orde 1	r^2	0,786	0,851	0,878	0,840	0,625
	RMSE	21,09	19,03	17,99	17,94	33,22
	AIC_c	78,65	76,81	84,82	84,77	97,09
Higuchi	r^2	0,745	0,665	0,599	0,686	0,698
	RMSE	16,32	19,02	19,57	16,14	19,74
	AIC_c	74,04	76,80	86,51	82,65	86,69
Hixson-Crowell	r^2	0,867	0,922	0,941	0,902	0,705
	RMSE	13,38	10,98	9,74	10,78	23,09
	AIC_c	70,46	66,91	72,56	74,57	89,82
Weibull	r^2	0,848	0,827	0,972	0,976	0,942
	β	1,616	1,651	1,211	1,124	1,718
	RMSE	9,39	11,98	4,94	2,97	2,26
	AIC_c	64,09	68,48	58,95	48,77	43,36
Korsmeyer-Peppas	r^2	0,989	0,998	0,995	0,981	0,921
	n	0,833	0,900	0,926	0,871	0,917
	RMSE	4,35	3,47	3,39	3,52	11,44
	AIC_c	50,25	46,21	51,42	52,19	75,76

Keterangan : r^2 = koefisien determinasi, n = eksponensial difusi, k = konstanta kecepatan pelepasan, RMSE = *root mean squared error*, AIC_c = *corrected-Akaike's information criterion*, β = *shape parameter*

Laju pelepasan obat yang dikehendaki yaitu 0,467 until 0,934 mg/menit dengan pendekatan profil farmakokinetik diharapkan kadar terapeutik teofilin dapat tercapai yaitu 10-20 $\mu\text{g/ml}$. Kecepatan pelepasan F2, F3, F4, F5, dan F6 sesuai dengan kecepatan pelepasan obat yang dikehendaki dan menunjukkan nilai DE_{360} yang lebih rendah dibandingkan tablet tanpa matriks.

Beberapa model statistik diaplikasikan untuk menggambarkan pelepasan teofilin dari sediaan lepas lambat yaitu orde nol, orde satu, model Higuchi, model Weibull, model Hixson-Crowell, dan model Korsmeyer-Peppas. Mekanisme pelepasan obat dari sediaan digambarkan dengan nilai eksponensial persamaan Korsmeyer-Peppas, difusi fiks (mekanisme pelepasan dikontrol difusi) ($n=0,45$), anomolius transport (difusi/erosi) ($0,45 < n < 0,89$), *case II transport* ($n=0,89$), dan *super case II transport* ($n > 0,89$) (Colombo dkk., 2007). Mekanisme pelepasan teofilin dari sediaan dikontrol oleh erosi dari matriks ditunjukkan dengan nilai eksponensial yang lebih dari 0,89 dan untuk formula dengan matriks pektin 20% dikontrol oleh kombinasi antara mekanisme difusi obat dan erosi

matriks (Paulo dan Lobo, 2001). Kinetika pelepasan yang dipilih ditentukan berdasarkan parameter *goodness of fit* yaitu koefisien determinasi yang paling tinggi, nilai RMSE (*root mean square error*) yang paling rendah, dan nilai AIC (*Akaike's information criterion*) yang paling rendah sehingga model yang dipilih memiliki kesamaan antara persamaan model dengan data yang teramati (Motulsky dan Chirtopoulos, 2003). Tablet dengan matriks pektin kinetika yang dapat menggambarkan pelepasan obat adalah orde nol sehingga kecepatan pelepasan konstan sebanding dengan waktu. Tablet dengan matriks karagenan kinetika pelepasan digambarkan dan dijelaskan dengan model persamaan Weibull. Berdasarkan nilai β persamaan weibul ($\beta > 1$) menunjukkan bahwa tidak terjadi pelepasan ledakan diawal (*initial burst release*) dengan bentuk profil disolusi berbentuk S (*sigmoid*) (Yuksel *et al.*, 2000).

Kesimpulan

Sediaan tablet lepas lambat teofilin dengan matriks berbasis natural gum digunakan matriks pektin, karagenan, dan glukomanan. Formula dengan matriks glukomanan tidak dapat

mengontrol pelepasan obat. Matriks pektin dan karagenan dapat mengontrol pelepasan obat dengan kecepatan yang konstan terhadap waktu tanpa adanya pelepasan ledakan di awal.

Ucapan Terimakasih

Terimakasih kepada DIKTI yang telah memberikan bantuan dana melalui Hibah Madya Desentralisasi Universitas Sebelas Maret 2013.

Daftar Pustaka

- Depkes RI, 1995, *Farmakope Indonesia* edisi IV. Jakarta: Departemen Kesehatan Republik Indonesia. Hal 999-1002.
- Colombo, I., Lapasin, R., Grassi, G., Grassi, M., 2007. *Understanding drug release and absorption mechanisms: a physical and mathematical approach* New York: CRC Press Taylor & Francis Group. Hal 388-411.
- Paulo, C dan Lobo, J.M.S., 2001. Review: modeling and comparison of dissolution profile, *Eur.J. Pharm. Sci.*, 13 : 123-133.
- Fudholi, A., 1983. Metodologi formulasi dalam kompresi direk. *Medika*, 7(9):586 – 593.
- Jana, S., Gandhi, A., Sen K.K., Basu, S.K., 2011. Natural polymer and their application in drug delivery and biomedical field. *J. Pharm. Sci. Tech.* 1(1):16-27.
- Mendyk, A., Jachowicz, R., Fijorek, K., Doro, P., Kulinowski, P., Polak, S., 2012. KinetDS: an open source software for dissolution test daya analysis. *Dissolution Technology*, 19(1):6-11
- Motulsky, H.J., Christopoulos, A., 2003. *Fitting model to biological data using linear and nonlinear regression: a practical guide to curve fitting*. San Diego: GraphPad. Hal 53-54,134-143.
- Nokhodchi, A., Raja S., Patel P., Asare-Addo K., 2012. The role of oral controlled release matrix tablets in drug delivery system. *BiolImpacts*. 2(4):175-187.
- Singh, K.K., 2009. Carragenan. In Rowe R.C., Sheskey, P.J., Quinn, M.E. (Ed). *Handbooks of pharmaceutical exipients*. London: Pharmaceutical Press. Hal 122.
- Shah, S.N.H.S., Asghar, S., Choudhry, M.A., Akash, M.S.H., Rehman, N., Baksh, S., 2009. Formulation and evaluation of natural gum-based sustained release matrix tablet of flurbiprofen using response surface methodology. *Drug. Dev. and Ind. Pharm.* 35(12):1470-1478.
- Sungthongjeen, S., Srimornsak, P., Pitaksuteepong, T., Somsiri, A., 2004. Effect of degree of esterification of pectin and calcium amount on drug release from pectin-based matrix tablets. *AAPS Pharm. Sci. Tech.* 5(1):1-8.

- Yuksel, N., Kanik, A.E., Baykara, T., 2000.
Comparison of in vitro
dissolution profiles by ANOVA-
based, model-dependent and
independent methods. *Int. J.*
Pharm. 209:57-67.